

Eine Dienon-Phenol-Umlagerung von 5-Oxo-2-methyl-4,4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-indol

Tadashi SUEHIRO und Koji EIMURA

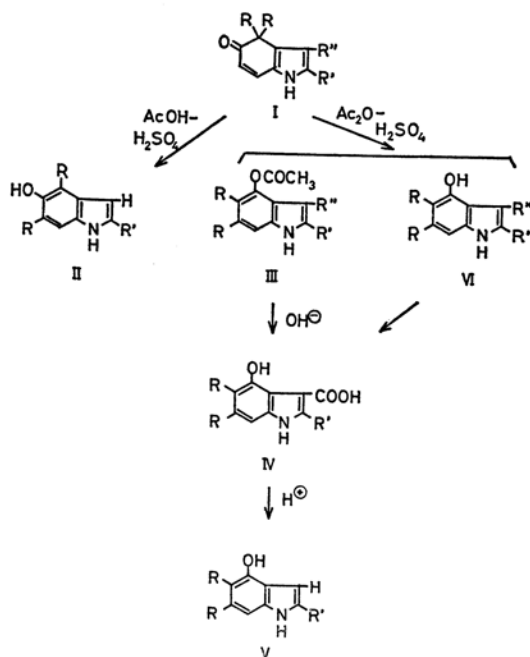
Chemisches Institut, Gakushuin Universität, Mejiro, Toshima-ku, Tokio

(Eingegangen am 18. Mai, 1968)

Bei der Einwirkung von Acetanhydrid-Schwefelsäure auf 5-Oxo-2-methyl-4,4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-indol (I) bei 0°C, findet eine Dienon-Phenol-Umlagerung von I zu 4-Acetoxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (III) statt, dessen Struktur aus der leichten Verseifbarkeit der 3-Äthoxycarbonyl-Gruppe von III und aus den spektroskopischen Befunden der von III abgeleiteten Verbindungen folgte.

5-Oxo-2-methyl-4,4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-indol (I) lagert sich beim Kochen mit Eisessig-Schwefelsäure unter Abspaltung des Äthoxycarbonyl-Restes zu 5-Hydroxy-2-methyl-4,6-dibenzyl-indol (II) um.¹⁾ In der Kälte findet eine andere Dienon-Phenol-Umlagerung von I statt, und zwar beim Stehen von I in einer Acetanhydrid-Lösung mit etwas Schwefelsäure unter Eis-Kühlung fallen allmählich Kristalle vom Schmp. 224—226°C, zers. (II) in 36% Ausbeute aus. III lässt sich sehr leicht durch 2 stdg. Kochen mit Äthanol-2N Natronlauge in 4-Hydroxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-indol-3-carbonsäure vom Schmp. 211—213°C, zers. (IV) verseifen. Die leichte Verseifung des Äthoxycarbonyl-Restes von III weist, wie es nachher erwähnt wird, auf die 4-Acetoxy-Struktur von III hin. IV verliert Carboxyl-Gruppe beim Erhitzen mit Essigsäure und liefert 4-Hydroxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-indol vom Schmp. 149—150°C (V). Dieser Schmelzpunkt ist anders als der von II, 111—113°C.¹⁾ Durch Einengen der Mutterlauge von III erhält man in 3% Ausbeute 4-Hydroxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-indol-3-carbonsäureäthylester vom Schmp. 232—233°C (VI), dessen Struktur durch Überführung zu IV festgestellt wurde. Aus der Mutterlauge von VI kam bei der Vakuum-Destillation ein dickes Öl vom Sdp_{0,002} 245—260°C (Badtemperatur) (VII) über. VII zeigt IR-Bande bei 1755.*¹⁾

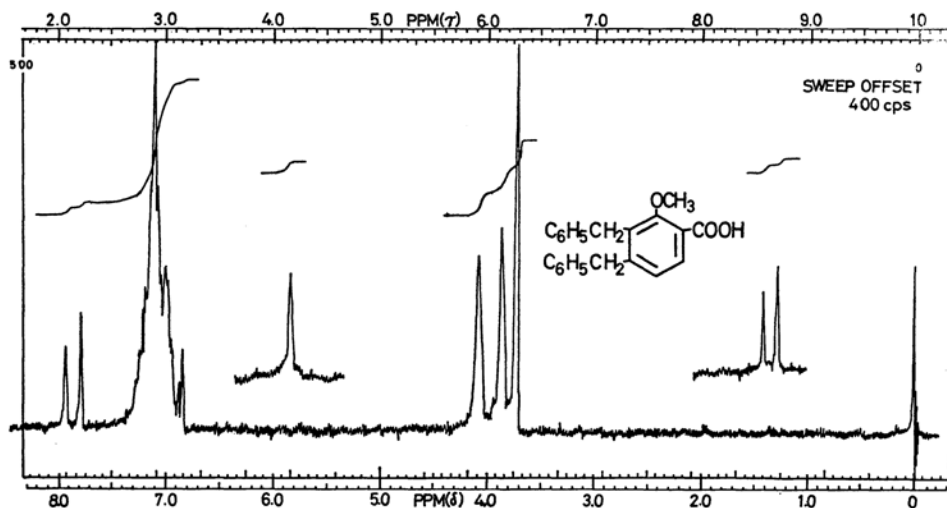
1735 und 1700/cm im Gegensatz zu III mit 1725 und 1705/cm. VII kann vielleicht ein Zwischenprodukt der Umlagerung sein, dafür konnten wir leider keinen Beweis beibringen und wir haben die Aufarbeitung damit aufgegeben. (Schema 1)


$$\begin{aligned} \text{R} &: -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R}' &: -\text{CH}_3 \\ \text{R}'' &: -\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{aligned}$$

Schema 1

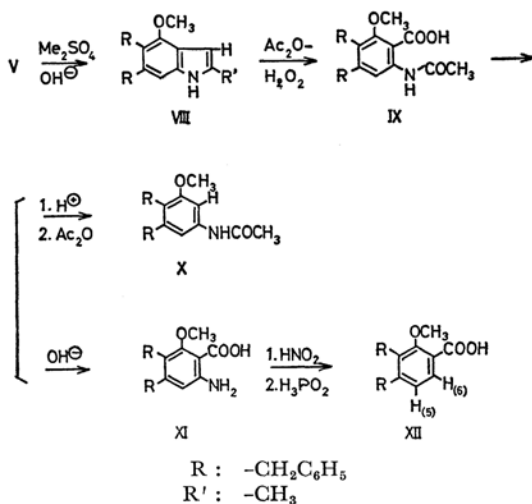
*1 *N*-Acetyl-Bande von 5-Methoxy-2-methyl-4-allyl-3-äthoxycarbonyl-1-acetyl-indol liegt bei 1710/cm (Unveröffentlichte Arbeit von Frl. A. Tsubota). 1755-Bande ist wahrscheinlich von *O*-Acetyl-Gruppe.

1) T. Suehiro, *Chem. Ber.*, **100**, 915 (1967).



Abbild 1. NMR-Spektrum von XII

Um die Struktur V klar zu machen, haben wir die Abbau-Reaktion von V wie bei dem früheren Fall¹⁾ versucht. V lässt sich zuerst mit Dimethylsulfat und Alkali in den Methyläther vom Schmp. 108—109.5°C (VIII) methylieren. VIII gibt bei der Oxydation mit Acetanhydrid-Wasserstoffsuperoxyd in Gegenwart von Molybdat in 50% Ausbeute 6-Acetamino-2-methoxy-3,4-dibenzyl-benzoesäure vom Schmp. 190—191°C, zers. (IX). IX liefert beim Kochen mit 3 N alkoholischer Salzsäure und anschließenden Acetylieren 5-Acetamino-2,3-dibenzyl-anisol vom Schmp. 120.5—121.5°C (X). Wenn man IX alkalisch verseift, erhält man 6-Amino-2-methoxy-3,4-dibenzyl-benzoesäure vom Schmp. 124—125°C, zers. (XI), die bei der Deaminierung durch Diazo-Reaktion 2-Methoxy-3,4-dibenzyl-benzoesäure vom Schmp. 119—119.5°C, zers. (XII) gibt. (Schema 2)

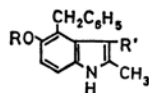


Das UV-Spektrum von X ähnelt denen von 2- und 3-Acetaminoanisole. Man kann daraus aber X nicht eindeutig die Struktur von 2- oder 3-Acetamino-Verbindung zuschreiben. Das NMR-Spektrum von XII (Abbild. 1) zeigt ein Singulett (1H) bei δ 12.5, ein Dublett (1H) bei δ 7.86 ($J=8.4$ Hz), ein Multipllett (11H) bei δ 7.10, zwei Singulett bei δ 4.08 und 3.87 (jede 2H) und ein Singulett (3H) bei δ 3.73. Dem Dublett bei δ 7.86 weisen wir C(6)-H von XII zu, das führt zu dem Schluss, dass XII an C(5) noch ein Wasserstoff-Atom trägt, d. h. V ist an der 7-Stellung frei von dem Substituenten. Zu demselben Schluss kommt man aus den Signalen der aromatischen Protonen von X wieder. Es bleibt noch die Frage, ob die Hydroxyl-Gruppe von V an der 4- oder 6-Stellung steht.

Die 4-Stellung ziehen wir vor für die Hydroxyl-Gruppe nach dem Befunde, dass die 3-Äthoxycarbonyl-Gruppe von III viel leichter als die von 5-Methoxy-2-methyl-4-benzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (XIII) verseift wird.²⁾ Um XIII zu verseifen mussten wir ihn 70 Stdn. bei höheren Temperaturen mit Alkali erhitzen. Unter den Bedingungen, wo III in 63% Ausbeute (Rohprodukt in fast quantitativer Ausbeute) zu IV verseift wird, lässt sich 5-Hydroxy-2-methyl-4-benzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (XIV) auch nicht verseifen und in 77% Ausbeute wird die reine Ausgangssubstanz zurück-erhalten. Die Schwierigkeit in der Verseifung von XIII und XIV führt zu der Annahme, dass 6-Hydroxy-2-methyl-4,5-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-indol wieder leichter reaktionsträge in der Verseifung ist, weil 5-Hydroxy-indol-3-carbonsäure eine stärkere Carbonsäure als 6-Hydroxy-carbonsäure sein soll,³⁾ und weil die Estern der stärkeren

2) T. Suehiro, *Chem. Ber.*, **100**, 910 (1967).3) M. S. Melzer, *J. Org. Chem.*, **27**, 496 (1962).

Carbonsäuren schneller als die der schwächeren Carbonsäuren verseift werden.⁴⁾ Auf diesen Betrachtungen soll 6-Hydroxy-2-methyl-4,5-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-indol langsamer als 5-Hydroxy-indol-Derivate verseift werden. Die leichte Verseifung von III zu IV ist gut zu verstehen, wenn einmal die Acetoxyl-Gruppe hydrolysiert wird, wie bei den Salicylsäureestern,⁵⁾ weil die 4-Hydroxyl- und 3-Äthoxycarbonyl-Gruppen von VI, wie die 1,3-diaxialen Substituenten der Cyclohexan-Reihe, miteinander in Berührung kommen. Für diese sterische Lage sprechen die IR-Banden von VI, ν_{OH} 3160/cm und $\nu_{C=O}$ 1600/cm im Gegensatz zu der monomeren ν_{OH} 3630/cm bei V.

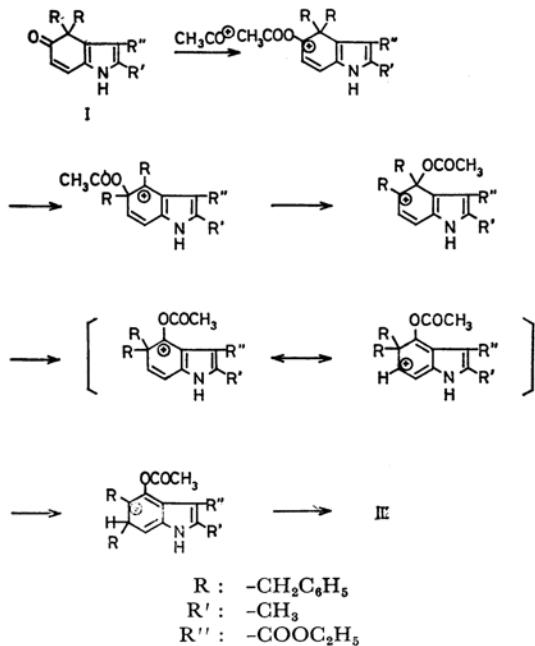


XIII: R = -CH₃, R' = -COOC₂H₅

XIV: R = -H, R' = -COOC₂H₅

Abbild. 2.

Die Bildung von III aus I lässt sich wohl nach dem Schema 3 verstehen, in dessen 3. Stufe die Acetoxyl-Gruppe vorwiegend von der 5- zur 4-Stellung wandert. Die bevorzugte Wandlung vom Acetoxyl Rest findet man in mehreren Beispielen,⁶⁾ aber dieses Schema ist nicht ähnlich dem von



Schema 3

Marvell und anderen,^{6a)} nach dem letztteren I 7-Acetoxy-4,5-dibenzyl-indol-Derivat liefern sollte.

Frl. H. Watanabe danken wir für die Mikroanalyse.

Beschreibung der Versuche²⁾

Umsetzung von 5-Oxo-2-methyl-4,4-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-4,5-dihydro-indol (I) mit Acetanhydrid-Schwefelsäure zu 4-Acetoxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (III). Zu einer 2.18 l Acetanhydrid Lösung von 106 g (0.27 Mol) I tropft man unter Eis-Kühlung und Umrühren 6.8 ccm konz. Schwefelsäure. Die Farbe der Lösung ändert sich von grün-gelb über orange-rot zu hell braun und in einigen Minuten kommen Kristalle aus. Nach dem Stehenlassen im Kühlschrank über Nächte saugt man die Kristalle ab, wäscht sie mit Wasser und trocknet im Exsiccator. Das Rohprodukt (49.5 g, Schmp. 200—205°C) zeigt nach dem Umkristallisieren aus Essigester den Schmp. 224—226°C. Ausbeute 42.2 g (36%) in farblosen Nadeln. IR-Bande(KBr) bei 3380, 1725, 1705/cm.

Gef.: C, 76.26; H, 6.30; N, 3.17%. Ber. für C₂₈H₂₇NO₄: C, 76.17; H, 6.16; N, 3.17%.

4-Hydroxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-indol-3-carbonsäure (IV). Man kocht 8.72 g (0.0198 Mol) III 2 Stdn. unter Rückfluss mit 0.12 l 2 N Natronlauge und 0.96 l Äthanol. Äthanol destilliert man unter vermindertem Druck ab, verdünnt den Rückstand mit Wasser und säuert mit Essigsäure an, wobei 7.19 g Rohprodukt auskam. Man kristallisiert das Produkt aus Essigester-Äthanol (5:1) um und erhält 46 g (63%) farblose Nadeln vom Schmp. 211—213°C, zers. IR-Bande (KBr) bei 3450, 2700—3000, 2630, 2550, 1600/cm.

Gef.: C, 77.65; H, 5.53; N, 3.56%. Ber. für C₂₄H₂₁NO₃: C, 77.60; H, 5.70; N, 3.77%.

4-Hydroxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-indol (V). Man erhitzt 20 g (53.9 mMol) IV mit 400 ccm Eisessig und 20 ccm Wasser 2 Stdn. auf dem Wasserbad. Die Lösung wird violett. Man engt die Lösung unter vermindertem Druck ein und verdünnt den Rückstand mit Wasser, dabei kamen Kristalle aus. Man reinigt das Rohprodukt durch Florisil-Säule-Benzol und kristallisiert aus Benzol-n-Hexan (4:1) um. Ausbeute 16.4 g (93%) im farblosen Pulver vom Schmp. 149—151°C. IR-Bande (KBr) bei 3630, 3500/cm.

Gef.: C, 84.45; H, 6.47; N, 4.36%. Ber. für C₂₃H₂₁NO: C, 84.37; H, 6.47; N, 4.28%.

4-Hydroxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-3-äthoxycarbonyl-indol (VI). Nach dem Entfernen von III aus dem Reaktionsgemisch von 7.5 g I mit Acetanhydrid-Schwefelsäure, zersetzt man die Mutterlauge mit Wasser, engt unter vermindertem Druck ein und verdünnt mit Wasser, wobei ein Öl mit 0.54 g Kristalle

6) a) E. N. Marvell und J. L. Stephenson, *ibid.*, **77**, 5177 (1955); b) W. Metlesics, F. Wessely und H. Budzikiewicz, *Tetrahedron*, **6**, 345 (1959); H. Budzikiewicz und W. Metlesics, *J. Org. Chem.*, **24**, 1125 (1959).

²⁾ Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät von Hitachi EPI-S aufgenommen. Die Aufnahme von NMR-Spektrum erfolgte mit dem Gerät A60 der Firma Varian Ass. bei 60 MHz. Die Schemelpunkte sind nicht korrigiert.

4) C. K. Ingold und W. S. Nathan, *J. Chem. Soc.*, **1936**, 222.

5) M. L. Bender, F. J. Kezdy und B. Zerner, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3017 (1963).

auskam. Umkristallisieren des Produktes aus Essigester gibt 0.21 g farblose Nadeln vom Schmp. 232—233°C. Ausbeute 3%. IR-Bande (Nujol) bei 3400, 3160, 1600/cm, ν_{CH} (3.5×10^{-3} M in CS_2) 3150/cm.

Gef.: C, 77.76; H, 6.74; N, 3.22%. Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 78.17; H, 6.31; N, 3.51%.

Das Öl, befreit von VI, nimmt man in Benzol auf und wäscht mit Soda-Lösung. Beim Vakuum-Destillation unter 0.002 mmHg kommt bei 245—260°C (Badtemperatur) 2.5 g dickes Öl (VII) über. IR-Bande bei 3370, 1750, 1740, 1690/cm. Es wurde weiter nicht erforscht.

Überführung von VI zu IV. Man kocht 0.11 g VI 4 Stdn. mit 2 ccm Äthanol und 1 ccm 2 N Natronlauge unter Rückfluss. Beim Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man 69 mg Kristalle vom Schmp. 212°C, zers., deren IR-Spektrum mit dem von IV übereinstimmt und die Mischprobe zeigte keine Depression.

Versuche der Verseifung von 5-Hydroxy-2-methyl-4-benzyl-3-äthoxycarbonyl-indol¹⁾. Man kocht 1.0 g (3.24 mMol) von dem Indol (Schmp. 159—160°C) 2 Stdn. unter Rückfluss mit 14.8 ccm 2 N Natronlauge und 110 ccm Äthanol. Nach dem Einengen verdünnt man den Rückstand mit Wasser und säuert mit Essigsäure an, wobei 0.77 g Ausgangssubstanz vom Schmp. 158—160°C auskam.

4-Methoxy-2-methyl-5,6-dibenzyl-indol (VIII). Man methyliert 15 g (46 mMol) V bei Raumtemperatur in einer Mischung von 80 ccm 2 N Natronlauge und 120 ccm Äthanol mit 10 ccm (106 mMol) Dimethylsulfat. Aus dem dunkelvioletten Reaktionsgemisch kommt Rohprodukt (15 g) vom Schmp. 105—108°C aus. Man reinigt es durch eine Kolonne von Florisil-Benzol und kristallisiert aus Benzol-*n*-Hexan (10 : 1) um. Ausbeute 13.5 g in farblosen Blättchen vom Schmp. 108—109.5°C.

Gef.: C, 84.70; H, 6.48; N, 4.15%. Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 84.42; H, 6.79; N, 4.10%.

6-Acetamino-2-methoxy-3,4-dibenzyl-benzoesäure (IX): Man löst 10 g (29.3 mMol) VIII in 400 ccm Acetanhydrid und tropft dazu unter Eiskühlung 1 ccm 1% Molybdat Lösung und dann 90 ccm 30% Wasserstoffsuperoxyd. Man lässt die Mischung 2 Tage im Kühlschrank stehen. Man zersetzt Peroxyd mit wässr. Natriumhydrogensulfid und dampft die Reaktionsmischung ein. Der Rückstand wird beim Stehen fest. Man löst ihn in Soda-Lösung auf und fällt daraus 6.8 g Rohprodukt vom Schmp. 185—187°C, zers., durch Ansäuern aus. Umkristallisieren aus 70% Essigsäure gibt 5.6 g (50%) farblose Nadeln vom Schmp. 190—191°C, zers. IR-Bande (KBr) bei 3300, 2700, 1695, 1630, 1600/cm.

Gef.: C, 73.93; H, 5.74; N, 3.49%. Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}$:

NO_4 : C, 74.02; H, 5.95; N, 3.60%.

5-Acetamino-2,3-dibenzyl-anisol (X). 114 mg (0.293 mMol) IX kocht man mit 5 ccm 6 N Salzsäure und 5 ccm Äthanol 6.5 Stdn. unter Rückfluss. Nach dem Verdünnen mit Wasser und Alkalisch-Machen schüttelt man das Reaktionsgemisch mit Benzol aus. Den Rückstand aus der Benzol-Lösung lässt man über Nacht mit 1 ccm Methanol und 1 ccm Acetanhydrid stehen. Rohprodukt kristallisiert man aus 70% Methanol um und erhält 37 mg (38%) farblose Nadeln vom Schmp. 119.5—120.5°C IR-Bande (KBr) bei 3350, 1655, 1600, 1550, 850/cm. UV-Spektrum (Äthanol) λ_{max} (log ϵ): 254 m μ (4.18), 282 (3.66), 286 (3.66), 292 (3.67). NMR-Spektrum (CCl_4 mit TMS Standard) bei δ 7.96s (NH), 7.37d mit J : 2 Hz (arom-H), 6.95m (10H, C_6H_5), 6.38d mit J : 2 Hz (arom-H), 3.78d mit J : 10 Hz (2H, PhCH_2), 3.65s (2H, PhCH_2), 1.94s (3H, CH_3).

Gef.: C, 79.50; H, 6.63; N, 4.02%. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 79.97; H, 6.71; N, 4.06%.

6-Amino-2-methoxy-3,4-dibenzyl-benzoesäure (XI). Man erhitzt 4 g (10.3 mMol) IX in 200 ccm 2 N Natronlauge und 120 ccm Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluss. Beim Einengen und Ansäuern mit Salzsäure (Kongo-Rot) fallen 3.4 g Kristalle aus. Umkristallisieren aus 80% Essigsäure gibt 3.1 g farblose Nadeln vom Schmp. 124—125°C, zers. Ausbeute 89%. IR-Bande (KBr) bei 3540, 3450, 2900, 1695, 1650, 1620, 1580, 1535/cm.

Gef.: C, 75.82; H, 6.04; N, 4.20%. Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03%.

2-Methoxy-3,4-dibenzyl-benzoesäure (XII). Man löst 1 g (3 mMol) XI in einer Mischung aus 30 ccm Aceton, 20 ccm Eisessig, 50 ccm hypophosphoriger Säure und 10 ccm 9 N Schwefelsäure auf, und gibt dazu bei 0°C unter Umrühren 2 g festes Natriumnitrit portionsweise und lässt die Lösung 2 Tage im Kühlschrank stehen. Nach dem Entfernen von dem anorganischen Niederschlag engt man die Lösung ein und die ausgeschiedene Kristalle nimmt man in Benzol auf. Man dampft die Benzol-Lösung ab und den Rückstand kristallisiert man aus Petrolbenzin (Sp. 60—80°C) um. Ausbeute 440 mg (47%) in farblosen Nadeln vom Schmp. 119—119.5°, zers. UV-Spektrum (Äthanol): λ_{max} (log ϵ) 239 m μ (3.89), 269 (3.25), 286 (3.11). IR-Bande (KBr) bei 1685, 780/cm. NMR-Spektrum (CCl_4 mit TMS Standard) bei δ 12.5 (1H, COOH), 7.86d mit J : 8.4 Hz (1H, arom-H), 7.10m (11H, $\text{C}_6\text{H}_5 \times 2$ und arom-H), 4.08s (2H, PhCH_2), 3.87s (2H, PhCH_2), 3.73s (3H, OCH_3).

Gef.: C, 79.29; H, 6.04%. Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C, 79.49; H, 6.06%.